

- Zusammenfassung -

Felix Peter Alban
Dr. med.

Der Transkriptionsfaktor *Myocyte Enhancer Factor 2D* (MEF2D) als Schlüsselregulator inflammatorisch-induzierter akuter Herzinsuffizienz

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Sepsis ist definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, welche sich durch eine überschießende Immunantwort als Reaktion auf einen inflammatorischen Stimulus begründet. Unter den verschiedenen Organsystemen, die sich im Verlauf einer komplizierten Sepsis dysfunktional zeigen können, ist insbesondere das Herz sehr häufig betroffen. Für das daraus hervorgehende akute Syndrom der kardialen Dysfunktion, im Sinne einer akuten Herzinsuffizienz, hat sich in den letzten Jahren der Begriff einer „septischen Kardiomyopathie“ etabliert, der die Veränderungen des Herzens auf Zellebene als Organopathie im Rahmen der Systemerkrankung „Sepsis“ versteht. Ein allgemein anerkanntes Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge und der zugrundeliegenden biomolekularen Mechanistik konnte dafür bisher jedoch noch nicht etabliert werden. In diesem Zusammenhang konnte in unserer Arbeitsgruppe in den letzten Jahren erstmalig ein Signaltransduktionsweg identifiziert werden, der als Reaktion auf eine myokardiale Inflammation über eine PGE₂-EP₃-PKD-HDAC5-Achse die Aktivierung des Transkriptionsfaktors MEF2 vermittelt. Die damit einhergehende Reinduktion der MEF2-abhängigen Transkription ist bereits in einer Vielzahl anderer Modelle als Ursache kardialer Umbauprozesse und metabolischer Fehlregulierung vorbeschrieben und somit mit der Entstehung und Progression kardialer Dysfunktion und Herzinsuffizienz assoziiert. Basierend hierauf wurde dieses Forschungsprojekt konzipiert, um erstmals die *in vivo*-Relevanz bzw. die Rolle von MEF2 in einem akuten Stressmodell mit (myokardialer) Inflammation und daraus resultierender akuten Herzinsuffizienz zu untersuchen. Hierfür soll das Sepsis-imitierende Tiermodell einer LPS-induzierten Endotoxinämie bezüglich ihrer molekularbiologischen, biochemischen, histologischen, immunhistologischen und funktionellen Charakteristika in einer konditional für *Mef2d*-defizienten Mauslinie aufgearbeitet werden. Darauf aufbauend, sollen in einem weiteren Schritt Transkriptom- bzw. epigenetische Analysen durchgeführt werden, um so, als Grundlage für die zukünftige Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze, neue Zielgene und Geninteraktionen der PGE₂-MEF2D-Achse während systemischer und kardialer Inflammation zu identifizieren.

Dabei konnte aufgezeigt werden, dass für die als Reaktion auf den inflammatorischen Stimulus der LPS-Injektion erhöhten PGE₂-Konzentrationen insbesondere die CCL2/3-vermittelte Migration von Immunzellen in das kardiale Gewebe eine wichtige Rolle spielt. Dies bedingt über die vorab beschriebene intrazelluläre PGE₂-HDAC5-MEF2-Achse eine (frühe) Aktivierung von MEF2D und konsekutiv die Expressionsveränderung bestimmter abhängig transkribierter Gene. Basierend hierauf konnte nach Ausschluss eines basalen Phänotyps der Mef2d-KO Mauslinie eindrucksvoll nachgewiesen werden, dass das Vorliegen einer *Mef2d*-Defizienz vor der Entstehung akuter Herzinsuffizienz im Rahmen einer LPS-induzierten Endotoxinämie schützt und die entsprechenden Tiere darüber hinaus einen signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit der Kontrollgruppe aufzeigen. Diese Effekte zeigen sich geschlechtsunabhängig und sind weder durch ein unterschiedliches Ausmaß der Inflammation noch durch eine ungleich veränderte Herzfrequenzvariabilität extrapoliert. Um die dafür ursächliche molekular-pathophysiologische Mechanistik besser zu verstehen, wurden unter gleichen Experimentalbedingungen weiterhin Transkriptom- bzw. epigenetische Analysen durchgeführt. So konnte hierbei neben den bereits bekannten MEF2-abhängig regulierten Genen mittels Genom-Sequenzierung adulter Kardiomyozyten mit *Tnp1/2*, *Spz1* und *Prm2* weitere Zielgene identifiziert werden, deren Transkription als Antwort auf eine LPS-induzierte Endotoxinämie in Abhängigkeit von MEF2D signifikant runterreguliert wird. Diese Gene sind bisher ausschließlich in der Spermatogenese beschrieben und führen dort durch posttranslationale Histonmodifizierungen zu Chromatinkondensierung und somit translational weitestgehend inaktiver DNA.

Zusammenfassend geben die Ergebnisse dieser Arbeit neue und wichtige Einblicke in die Pathophysiologie der inflammatorisch-induzierten akuten Herzinsuffizienz. So kann abschließend aus den oben dargestellten Daten resümiert werden, dass MEF2D eine zentrale Rolle bei der Entstehung myokardialer Dysfunktion in septischen Mäusen einnimmt und somit erstmals auch eine Schlüsselstellung der MEF2-abhängigen Transkription in der Pathogenese der akuten Herzinsuffizienz nachgewiesen werden konnte. Weiterhin kann mit dieser Forschungsarbeit eine erste Hypothese aufgestellt werden, wie durch die (frühe) MEF2D-abhängige Herunterregulierung bestimmter Gene als Antwort auf einen inflammatorischen Stimulus eine Chromatindekondensation und somit eine gesteigerte transkriptionelle Zellaktivität kausalisiert werden. In Anbetracht des aktuellen Verständnisses der Herzinsuffizienzpathogenese lässt dies außerdem spekulieren, dass die beschriebene epigenetische Mechanistik und die dadurch hervorgerufenen transkriptionellen Veränderungen konsekutiv durch die Fehlregulierung metabolischer Abläufe und der myokardialen Ca²⁺-

Homöostase die Entstehung akuter myokardialer Dysfunktion bedingen. Diese Hypothese mit MEF2D als zentralen Regulator bietet ein konzeptionell völlig neues Verständnis für die einer septischen Kardiomyopathie zugrundeliegenden molekularen Pathomechanismen und muss nun in im Rahmen weiterer *in vitro* und *in vivo* Studien aufgearbeitet und dezidiert untersucht werden.